

Physiologie de la coagulation

Citation for published version (APA):

Hemker, H. C., & Kahn, M. J. P. (1976). Physiologie de la coagulation. *Gazette medicale de France*, 83(15), 1513-1520.

Document status and date:

Published: 16/04/1976

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Extrait de la

Gazette Médicale de france

article clinique

Physiologie de la coagulation

H.-C. Hemker* et M.-J.-P. Kahn**

La coagulation sanguine : chapitre de l'enzymologie

Encore récemment tout exposé sur la coagulation sanguine commençait obligatoirement par une revue historique : c'était un signe du désordre qui existait dans ce domaine. Actuellement on peut décrire les phénomènes de la coagulation sanguine par une suite d'interactions de protéines gouvernées par quelques principes simples.

Des douze facteurs connus de coagulation, au moins huit sont des proenzymes, c'est-à-dire des protéines qui peuvent être converties en enzymes par protéolyse limitée sous l'influence d'un autre enzyme. C'est l'hypothèse de l'activation en cascade, qui peut être schématisée comme suit :

Proenzyme 1 \longrightarrow Enzyme 1
 Proenzyme 2 \longrightarrow Enzyme 2
 Proenzyme 3 \longrightarrow Enzyme 3

C'est Macfarlane (5), en 1963, qui a proposé cette hypothèse pour expliquer le phénomène de coagulation du sang. Ceci fut le début de l'étude moderne de la coagulation. Ensuite d'autres notions importantes ont pris naissance : notamment celle de paraenzymes (3) c'est-à-dire des protéines qui n'ont pas d'action enzymatique en soi mais qui forment des complexes avec des enzymes et en modifient l'activité. On en est

arrivé à la notion suivant laquelle les réactions de la coagulation ne se passent pas en général en solution libre, mais sont plutôt adsorbées aux surfaces de verre in vitro ou sur des micelles de phospholipides in vivo (3).

L'étude clinique est un outil indispensable pour la biochimie de la coagulation sanguine

Malgré l'importance des études enzymologiques de la coagulation, les études cliniques restent toujours un outil indispensable. En effet, ce sont des études cliniques qui ont défini les problèmes des diathèses hémorragiques et des diathèses thrombosantes. La compréhension de la biochimie de la coagulation est intimement liée aux développements des recherches cliniques ; par exemple les anomalies des facteurs de coagulation ont permis la découverte de ceux-ci bien avant leur définition biochimique. Les observations cliniques des symptômes de l'avitaminose K et des troubles hépatiques ont fait pressentir, longtemps avant une démonstration biochimique, l'importance du foie et de la vitamine K dans la coagulation sanguine normale.

Seule une coopération étroite entre cliniciens et biochimistes permettra une solution correcte des nombreux problèmes posés par la pathologie de l'hémostase ; de ce fait, le développement des connaissances dans ce domaine a évolué assez lentement jusqu'à présent. En matière de bio-

* Département de biochimie, centre biomédical, Faculté de médecine, Maastricht (Pays-Bas).

** Hôpital universitaire Saint-Pierre, centre de transfusion sanguine, 322, rue Haute, Bruxelles (Belgique).

chimie, la coagulation offre de nombreux modèles d'un intérêt fondamental : l'activation enzymatique en cascade, l'activation enzymatique par protéolyse multiple (5), la notion de « paraenzyme » (3), la synthèse post-ribosomiale de l'acide γ -carboxyglutamique (4).

La coagulation n'est qu'une partie de l'hémostase, mais cruciale

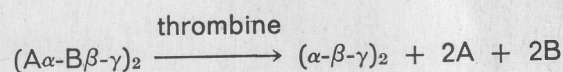
Lorsque survient une attaque de l'intégrité du réseau vasculaire, il y a au moins trois systèmes physiologiques qui interviennent pour réparer cette atteinte du vaisseau : le système de la coagulation sanguine, les plaquettes (thrombocytes) et la paroi du vaisseau lésé. Les limites entre ces trois systèmes sont plutôt artificielles et nous ne discuterons pas ici leurs nombreuses connections (1). Citons parmi celles-ci, le facteur plaquettaire n° 3 qui fonctionne comme un catalyseur de la coagulation. La thrombine qui, non seulement fonctionne comme agent de la coagulation du sang, mais possède également une action spécifique sur les thrombocytes. Les plaquettes contiennent aussi une certaine quantité de facteurs de coagulation (facteurs I, V et VIII).

On a aussi montré (Walsh) que lors des transformations plaquettaires intervenant dans les premières phases de l'hémostase, il se produisait une activation de certains facteurs de la coagulation (facteurs XI et XII), ceux-ci activant à leur tour le facteur IX. Il existe aussi une relation étroite mais non encore bien définie entre le facteur antihémothophilique A (facteur VIII) et le facteur de von Willebrand. Ce dernier est un facteur plasmatique indispensable à l'adhésion des plaquettes responsables de la formation d'un clou thrombocytaire réversible et donc d'un temps de saignement normal.

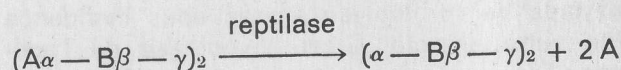
Il existe également des relations entre les plaquettes et la paroi des vaisseaux (1, 2 et 7). La coagulation proprement dite, c'est-à-dire la transformation du fibrinogène en fibrine, n'a peut-être que peu d'importance dans l'hémostase : en effet, les afibrinogénémies ou les dysfibrinogénémies présentent peu de troubles de l'hémostase mais plutôt des difficultés de cicatrisation. L'importance primordiale du système de coagulation réside probablement dans la formation de la thrombine et non dans la transformation du fibrinogène en fibrine.

Le fibrinogène

La structure secondaire et tertiaire de la molécule de fibrinogène n'est pas connue avec certitude mais il existe plusieurs modèles découlant de nombreuses observations (2 et 9). Par contre, la structure primaire est mieux connue. La molécule se compose de six chaînes polypeptidiques identiques deux par deux. Ce sont les chaînes $A\alpha$, $B\beta$, γ .



La chaîne γ ne contient pas de site sensible à l'action de la thrombine et par conséquent elle ne contient pas de fibrinopeptide libérable par celle-ci. Les fibrinopeptides sont séparés de l'extrémité aminoterminal des chaînes du fibrinogène. La structure de la chaîne $A\alpha$ n'est pas homogène chez l'homme ; il en existe trois variétés : outre la chaîne $A\alpha$ on connaît une variété $AP\alpha$ (20 %) et une variété $AY\alpha$ (10 %). Il existe également un fibrinogène fœtal chez le nouveau-né. Le produit $((\alpha-\beta-\gamma)_2$ ou monomère de fibrine est capable de se polymériser spontanément pour former la fibrine polymère insoluble. Cette polymérisation peut déjà commencer quand le fibrinopeptide A est séparé de la molécule de fibrinogène. L'action de la reptilase se fait selon le schéma



et permet également une polymérisation.

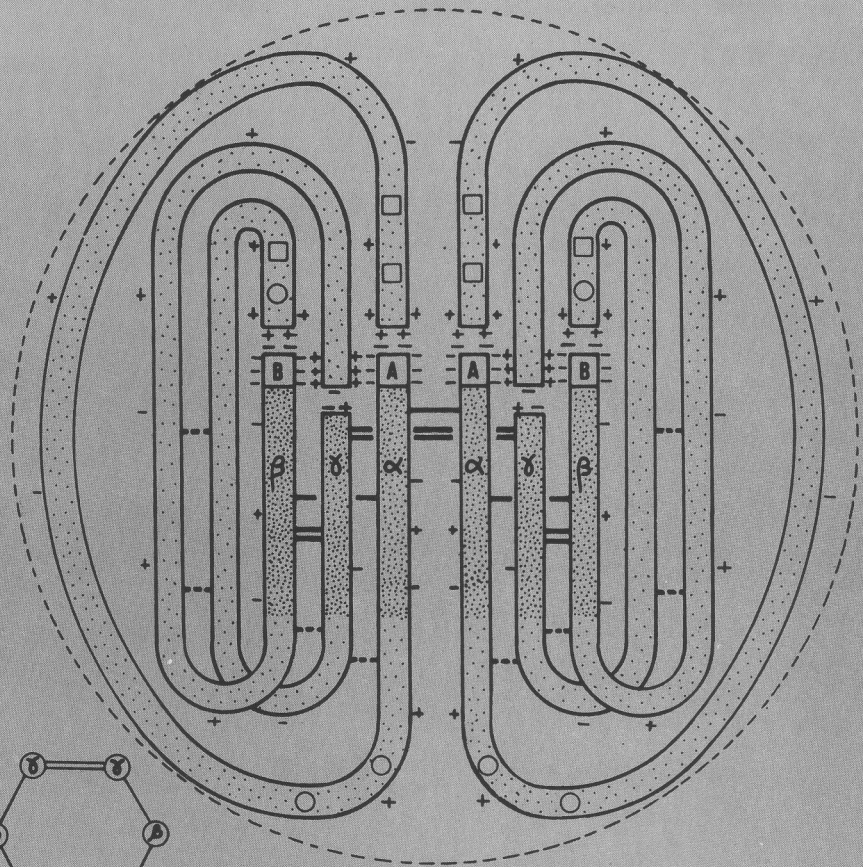
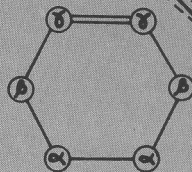
Ce sont surtout les travaux de Blombäck qui ont permis une connaissance poussée de la structure du noyau N terminal du fibrinogène. Les trois paires de chaînes sont liées par des ponts disulfures.

Schématiquement, la polymérisation du fibrinogène peut être illustrée de la manière suivante (fig. 1). Le polymère ainsi constitué est toujours soluble dans l'urée ou l'acide monochloracétique. Par l'action de la thrombine sur un proenzyme plasmatique, le facteur XIII est transformé en une transglutamidase qui provoque la formation d'une liaison entre un résidu lysine d'un monomère et un résidu glutamine d'un autre monomère. Les premières liaisons se forment entre les chaînes γ , ensuite entre les chaînes α . Toutes

Figure 1 : Modèle du fibrinogène et de la fibrine.

a. Représentation schématisée de la molécule de fibrinogène.

Cette illustration est tirée de « Thrombosis Research », vol. 6, n° 6, juin 1975, page 539, dans un article de G. Hudry-Clergeon, G. Marguerite, L. Pouit et M. Suscillon : « Models proposed for the fibrinogen molecule and for the polymerization process » ; Laboratoire d'hématologie, D.R.F., Centre d'études nucléaires de Grenoble, B.P. 85, Centre de tri, 38041 Grenoble Cedex, France.

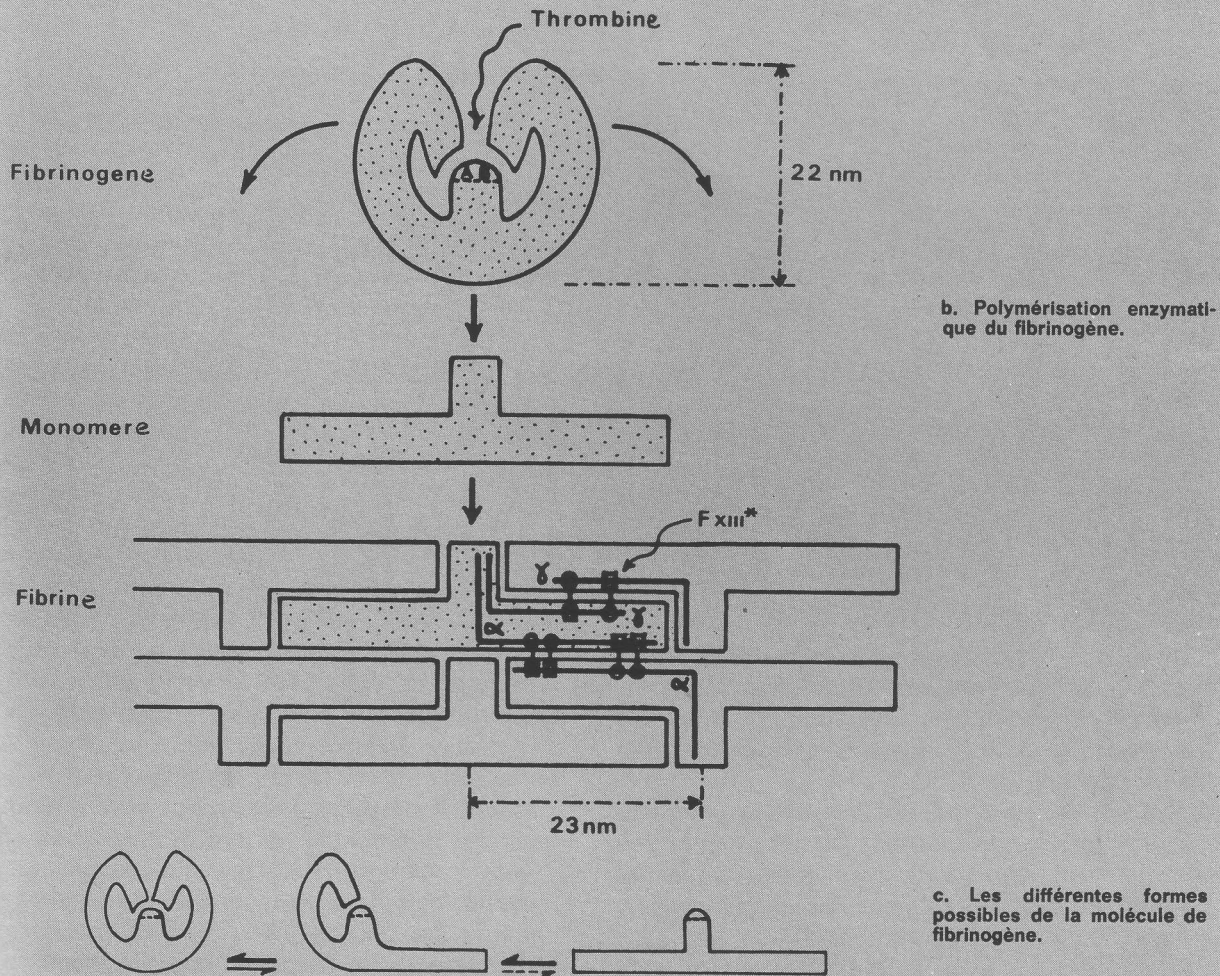


ces liaisons se forment dans la partie C terminale des chaînes α et γ du fibrinogène. Une déficience en facteur XIII a pour symptôme majeur un défaut de cicatrisation des plaies plus que des symptômes d'une diathèse hémorragique.

La prothrombine et la thrombine

La prothrombine est une protéine se présentant sous forme d'une chaîne polypeptidique unique d'un poids moléculaire de 70 000. Dans la région N-terminale, on trouve une dizaine de résidus acides glutamiques modifiés en acides γ -carboxyglutamiques (4 et 6). Cette modification est effectuée par un système enzymatique post-ribosomal se trouvant dans les hépatocytes et sous l'influence de la vitamine K. L'action anticoagulante des dérivés de la coumarine est expliquée par

leur action inhibitrice sur cette synthèse post-ribosomiale. Le précurseur inactif de la prothrombine, substrat de l'action de la vitamine K, est synthétisé comme toutes les protéines au niveau des ribosomes, mais pour cette protéine uniquement au niveau des hépatocytes de même que pour les facteurs VII, IX et X. En cas de manque de vitamine K ou en présence d'antivitamine K (anticoagulants oraux du type dicoumarol par exemple), le précurseur s'échappe des hépatocytes et se trouve dans le plasma sous une forme particulière et inactive appelée P.I.V.K.A. (Protéines induites par les vitamines K antagonistes) (4). Le même phénomène s'observe pour les facteurs VII, IX et X. Lors de l'activation de la prothrombine en thrombine, la chaîne polypeptidique est scindée en trois endroits (4 et 6) (fig. 2). Les scissions 2 et 3 sont essentielles pour la for-



ation de la thrombine. La fonction du fragment 1 est de fixer la prothrombine à une surface d'une cellule de phospholipide probablement par l'intermédiaire de certains groupes acides carboxy-glutamiques décrits plus haut. Le fragment 2 possède également des sites actifs : des acides carboxy-glutamiques qui le lient au facteur V. Ces liaisons se font par l'intermédiaire des ions calcium. Ces deux fragments sont perdus lors de la génération de la thrombine. Celle-ci se compose de deux chaînes A et B liées par un pont disulfure. La chaîne A est probablement celle qui détermine la spécificité de la thrombine grâce à des sites de liaisons supplémentaires. La chaîne B présente des analogies avec d'autres sérines protéases telle le chymotrypsinogène par exemple ; c'est elle qui porte le site actif.

Les multiples actions de la thrombine

L'action la plus spectaculaire de la thrombine est la transformation du fibrinogène protéine soluble du plasma en une protéine insoluble : la fibrine. Du point de vue physiologique, elle est peut-être la moins importante, en effet dans les cas d'afibrinogénémie totale, il n'y a seulement que des tendances hémorragiques, alors que les hémophiles dont la thrombinoformation est altérée, présentent des troubles hémorragiques graves.

Quelles sont donc les autres actions de la thrombine ? Il y a son action sur les plaquettes (8) ; celle-ci est d'une importance primordiale. Dans les processus de la coagulation, la thrombine active les facteurs V, VIII et XIII (3 et 7). L'acti-

teur IX activé qui possède un centre actif (serine protéase) et du facteur VIII tout à fait comparable au facteur V. Les liaisons de ces différentes protéines aux micelles de phospholipides sont comparables à celles du facteur X et V : elles se font à l'aide des ions calcium pour le facteur IXa et par des liens hydrophobes pour le facteur VIII (3). Alors que pendant son activation la prothrombine perd son fragment contenant les acides carboxyglutamiques et de ce fait n'est plus liée à la surface des micelles phospholipidiques, le facteur X après son activation par protéolyse limitée est formé de deux chaînes dont l'une possède des groupements carboxyglutamiques. Cette différence dans le résultat de l'activation des facteurs II et X fait que le facteur X activé reste adsorbé à la surface des micelles phospholipidiques et participe ainsi à la genèse de la prothrombinase.

Thromboplastines tissulaires et facteur VII

Le complexe des facteurs VIII, IXa et des phospholipides n'est pas le seul activateur possible du facteur X. Il en existe un autre formé par le facteur VII et des lipoprotéines intracellulaires : la thromboplastine tissulaire. Ce mécanisme est appelé voie extrinsèque d'activation du facteur X parce que son activation par le facteur VII fait appel à des substances intracellulaires qui ne se trouvent normalement pas dans le plasma. Les détails de l'activation du facteur VII ne sont pas encore complètement connus. On sait que la thromboplastine tissulaire est composée d'une partie lipidique non spécifique du point de vue de son origine, et d'une partie protéique qui, elle, est spécifique. De sorte que les différentes thromboplastines tissulaires utilisées dans les laboratoires de biologie médicale ne mesurent pas du tout la même chose ; par exemple, la thromboplastine tissulaire humaine peut activer directement le facteur VII humain, tandis que la thromboplastine tissulaire bovine n'active le facteur VII humain que s'il a été préalablement préactivé par le produit de contact.

L'enzyme activateur du facteur IX : le produit de contact

Les modalités de l'activation du facteur IX ne

sont pas connues avec certitude. L'activation du facteur XII (facteur de Hageman) se produit, soit lors de sa désadsorption d'une surface hydrophobe (le verre *in vitro* ou toute surface possédant des charges négatives). On a pensé que le facteur XIIa active le facteur XI par une protéolyse de type enzymatique. Il semble actuellement que le facteur XI et le facteur XIIa forment un produit stoechiométrique qui à son tour active le facteur IX. Récemment, on a pu observer qu'en utilisant des préparations hautement purifiées de facteur XII et XI, ces facteurs, s'ils sont seuls, ne forment pas de produit activateur, mais que deux autres facteurs sont nécessaires : le facteur Fletcher qui est une prékallikréine et le facteur Fitzgerald.

Le produit (produit de contact) résultant de l'interaction de ces facteurs (facteurs XI, XII, de Fletcher et de Fitzgerald) a non seulement une action sur l'activation du facteur IX mais également sur celle du facteur VII. De plus, ce « produit de contact » a un rôle dans le système de formation des kinines plasmatiques et également dans le déclenchement des réactions de la fibrinolyse. Finalement, il aurait aussi une influence sur la perméabilité des vaisseaux. La multitude des fonctions attribuées à ce « produit de contact » et l'observation que la déficience d'un de ses composants n'entraîne que de très faibles tendances hémorragipares, nous montrent que nous nous trouvons ici dans une région frontière entre l'hémostase et d'autres systèmes physiologiques.

Les inactivateurs

La compréhension — même parfaite — de la formation de la thrombine n'explique pas pourquoi, lorsqu'il survient une lésion de l'arbre vasculaire, le phénomène reste limité et pourquoi tout le sang ne coagule pas. En effet, la localisation du phénomène de coagulation est dû à l'existence d'un système d'inhibiteurs dont les principaux sont l'antithrombine III, l' α_2 macroglobuline et l' α_1 -antitrypsine. L'antithrombine III semble être la plus spécifique pour les facteurs de coagulation déjà activés ; elle neutralise non seulement la thrombine, mais aussi les facteurs VIII_a, X_a, IX_a et XI_a.

Le mécanisme de la neutralisation peut se résumer ainsi :

- seuls les facteurs activés sont inhibés ;
- la génération des facteurs activés est explo-

sive, c'est-à-dire que pendant un certain temps, la formation est beaucoup plus rapide que l'inactivation ; ce qui permet l'existence de facteurs actifs pendant un temps assez bref.

De plus, la génération des facteurs actifs dépend d'un trouble local de l'arbre vasculaire alors que les inactivateurs y sont présents partout, ce qui explique la localisation de la thrombinoformation. Des déficiences totales de l'antithrombine III ne sont pas connues, vraisemblablement parce que cette condition est léthale. Cependant, des déficiences congénitales partielles ont été décrites : le taux de l'antithrombine III y est alors de 50 % de la normale. Dans ces cas, on observe de nombreuses et fréquentes thromboses, ce qui démontre l'extrême importance des facteurs inhibiteurs.

Conclusion

Une description globale de la coagulation ne permet pas de mettre en évidence la beauté et la complexité du système. Les réactions de la coagulation sont liées de telle façon qu'elles forment un système non linéaire. En effet, ces réactions présentent en même temps une cinétique explosive et un caractère autolimitant. Ainsi la coagulation avec les thrombocytes et les parois vasculaires contribuent au colmatage presque instantané d'une plaie sans pour autant provoquer une thrombose généralisée.

Le système de la coagulation sanguine n'est pas totalement défini par une description qualitative de toutes les interactions pouvant survenir entre ses différents facteurs ; en effet, pour être complète, cette description devrait rendre compte également de la cinétique non linéaire des réactions menant à la transformation du fibrinogène en fibrine. Dans des systèmes simples linéaires, il existe une relation unidirectionnelle de cause à effet. Une augmentation de la concentration de substrat par exemple causera toujours une augmentation de la vitesse de réaction. Par contre, dans un système non linéaire, une augmentation de la concentration de substrat peut causer aussi bien une augmentation qu'une diminution de la vitesse de réaction. Il existe de nombreux exemples dans la coagulation qui démontrent que ce système est non linéaire : la thrombine par exemple a des actions auto-activatrices par son

influence sur les facteurs V et VIII (mais aussi elle inhibe sa propre formation en transformant la prothrombine en une molécule moins sensible à l'action de la prothrombine).

Ainsi donc une description satisfaisante de la coagulation du sang doit tenir compte des vitesses de réaction de la formation de ses différents constituants, tâche qui n'est qu'à ses débuts.

Résumé : La coagulation sanguine depuis quelques années peut être décrite comme une séquence d'interactions de protéines : les facteurs de la coagulation. On en connaît une douzaine. Certains d'entre eux sont des proenzymes qui deviennent des enzymes actives pendant le processus de la coagulation (par exemple : facteur II, VII, IX, X, XI, XII). D'autres ont des fonctions adjuvantes (facteur V, VIII). Enfin le fibrinogène (facteur I) est le substrat de la réaction. Dans certains cas (facteur Fletcher, facteur Fitzgerald) la fonction précise est encore inconnue. Il est important de reconnaître que la thrombine n'a pas pour seul but la formation de la fibrine, mais qu'elle exerce également une influence profonde sur les plaquettes, lesquelles influencent la coagulation. Ainsi la coagulation n'est qu'une partie des phénomènes complexes qui constituent l'hémostase. La formation de thrombine a une importance cruciale.

Summary : For a number of years, it has been possible to describe blood coagulation as a sequence of protein interactions : the clotting factors. A dozen are known. Certain are proenzymes which become active enzymes during the process of coagulation (e.g. factors II, VII, IX, X, XI, XII). Others have adjuvant functions (factors V, VIII). Finally, fibrinogen is the substrate of the reaction. In certain cases (Fletcher factor, Fitzgerald factor), the precise function remains unknown. It is important to recognize that thrombin is not only concerned in the formation of fibrin, but that it also has an important influence on the platelets, which in turn influence coagulation. Thus coagulation is only part of the complex phenomena which make up haemostasis. The formation of thrombin is of crucial importance.

1. Brinkhous K.M., Shermer R.W. and Mostofi F.K. — The Platelet. The Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1971.
2. Brinkhous K.M., Surgenor D.M., Hinnom S., Sherry S. and Stengle J.M. — Thrombosis : Mechanisms and Control. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1973.
3. Hemker H.C., Loeliger E.A. and Veltkamp J.J. — Human Blood Coagulation. Leiden University Press, 1969.
4. Hemker H.C. and Veltkamp J.J. — Prothrombin and its related coagulation factors. Leiden University Press, 1975.
5. Macfarlane R.G. — A discussion on triggered enzyme systems in blood plasma. Proc. Roy. Soc. B., 173, p. 257-445, 1969.
6. Mammen E.F., Anderson G.F. and Barnhart M.I. — Physiology and Biochemistry of Prothrombin Conversion. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1974.
7. Schmer G. and Standjord P.E. — Coagulation. Acad. Press, New York-London, 1973.
8. Vermynen J., de Gaetano G. and Verstraete M. — Round-the-table conference on normal and modified platelet aggregation. Acta Med. Scand. Suppl., 525, 1971.
9. Verstraete M., Vermynen J. and Donati M.B. — Fibrinogen degradation products. Scand. J. Haem. Suppl., 13, 1971.

* L'article étant écrit pour un public plus général, il nous apparaît qu'une liste de références n'a pas sa place ici. Aussi nous ne mentionnons pas les livres classiques qui se trouvent dans chaque bibliothèque médicale. Il nous a paru plutôt utile de mentionner certains comptes rendus de conférences où le lecteur intéressé peut se familiariser avec les recherches en cours.

Les tirés à part peuvent être demandés à l'adresse du premier auteur.